(Aus dem Tierphysiologischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin
Direktor: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. N. Zuntz)

Die Kohlensäuretension in den Lungenalveolen

(Ihre Bedeutung für die Regulation der Atmung und für die Bestimmung der Acidose beim Diabetes mellitus)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von

Laurence Farmer Loeb

aus Montgomery Ala., U. S. A.

Tag der Promotion: 2. August 1920.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin. 1920

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. **Rubner**
Referent: Prof. Dr. **Kraus**

Die Anschauungen über Wesen und Bedeutung der Atmung sind im Verlauf der vergangenen Jahrhunderte die verschiedenartigsten und abenteuerlichsten gewesen. Man hat viel über dieses Problem nachgedacht und geforscht, denn gerade diejenige Funktion, die wir Atmung nennen, ist einer der eindrucksvollsten und am meisten auffallenden Lebensvorgänge. Sie ist sicherlich diejenige — von den äußerlich wahrnehmbaren —, die besonders in ihren Ausfallserscheinungen am imposantesten ist. Ohne z. B. Nahrung zu sich zu nehmen, kann der Mensch viele Tage verbringen, und es zeigen sich nur geringe Veränderungen; setzt die Atmung aber nur wenige Minuten aus, so bricht er unter den erschreckendsten Symptomen zusammen. Aber auch beim physiologischen Ablauf des Lebens spielt die Atmung in der Beobachtungs- und Vorstellungswelt des Menschen eine hervorragende Rolle. Erscheinungen bei der Geburt und beim Tode stehen mit ihr in enger Verbindung, denn die ersten in die Augen springenden Lebensäußerungen des Neugeborenen sind eine tiefe Inspiration und ein sich daran schließender exspiratorischer Schrei. Und nach landläufiger Anschauung tritt in dem Augenblick der Tod ein, in dem man den „letzten Atemzug" tut. Auch in mystisch-religiöser Beziehung hat man Leben und Atmung verquickt: In der Bibel heißt es, daß Gott den Menschen aus Staub bildete und „hauchte in seine Nase den Odem des Lebens; so ward der Mensch ein lebendiges Wesen". Dieser Gedanke, daß der „Odem des Lebens" „gehaucht" werden kann, findet sich in der Auffassung früherer Epochen auch in der Form wieder, daß der „unsterbliche Teil" des Menschen, die „Seele" im Sterben „ausgehaucht" wird. Diese heute noch üblichen Sprachbildungen und Vorstellungen legen Zeugnis ab von dem großen Eindruck, den der Vorgang des Atmens auf die Menschen gemacht hat. Viele Jahrhunderte lang hat man wirklich Beobachtetes und phantastisch Konstruiertes miteinander vermengt,

ohne zu der mit der Wirklichkeit übereinstimmenden Deutung zu kommen. Ein weiter Weg mußte zurückgelegt werden, bis man zu unserer heutigen Anschauung über das Wesen der Atmung gelangt ist, ein Weg, der eng verknüpft ist mit der Entwicklung der Medizin von der Mystik zur Wissenschaft.

Eine der ältesten wissenschaftlichen Theorien über die Atmung aus dem abendländischen Kulturkreis ist die des Empedokles, eines der unmittelbaren Nachfolger der „Pythagoräer". — Aus der Schule der Hippokratiker (um die Mitte des 3. Jahrhunderts v. Chr.) stammt die Lehre vom „Pneuma", die viele Jahrhunderte lang dann vorherrschte. Das „Pneuma", ein feines, luftartiges Agens, das sich in der Atmosphäre und auch in den höchsten Regionen zwischen den Himmelskörpern findet, ist die Quelle des Lebens. Es wird von den Lungen angezogen, geht von hier aus in das Blut über und wird durch das Blut im Körper verteilt. Durch Vermittelung des „Pneuma" wirken Sonne, Mond und Sterne auf den Körper ein. — Von epochemachender Bedeutung für die gesamte Medizin wurden Vesals (1514—1565) Neubegründung der Anatomie und William Harveys (1578—1658) Entdeckung des Blutkreislaufs (1628). Für die Erforschung der Bedeutung und des Wesens der Atmung waren dann auch die Fortschritte in der Physik und Chemie von Wichtigkeit. John Mayow hat dann als erster richtige Anschauungen über die Vorgänge bei der Atmung entwickelt (1679). Er weist darauf hin, daß die „salpetrigen" Bestandteile der Luft, im besonderen der „spiritus-nitro-aërius", bei der Respiration dieselbe Rolle spielen wie bei der Verbrennung.

Wirkliche Fortschritte in der Physiologie der Atmung konnten aber erst gemacht werden, nachdem man die chemischen Bestandteile der atmosphärischen Luft kennengelernt hatte.

1757 wurden von Joseph Black die ersten genaueren Untersuchungen über Kohlensäure, die er auch in der Exspirationsluft nachweisen konnte, angestellt. Priestley gelang es 1774, durch Erhitzen von „Mercurius calcinatus per se" (Quecksilberoxyd) den Sauerstoff rein darzustellen. Er erkannte allerdings nicht, daß die Luft ein Gemenge sei, und daß er einen ihrer Bestandteile erhalten hatte. Erst Lavoisier wies dies durch seine berühmt gewordenen Verbrennungsversuche nach. Die beiden Gase, die er hierbei fand, nannte er „Azote" (Stickstoff) und „Oxygène" (Sauerstoff). Er konnte auch nachweisen, daß die von den Tieren ausgeatmete Luft eine Verbindung von Kohle und Sauerstoff sei, daß der inspirierte O_2 nicht ganz zur Bildung von CO_2 verwandt, und daß ein Teil des Sauerstoffs zur Bildung von Wasser gebraucht werde. Seinen mit Laplace ausgeführten Experimenten gelang es, die Ähnlichkeit der im Körper sich abspielenden chemischen Vorgänge mit der Verbrennung nachzuweisen. Hierdurch war der

Grundstein gelegt zu unserer heutigen Auffassung über das Wesen der Atmung und über die Kraftquellen des Organismus. — Genauen Aufschluß über die Vorgänge bei der Atmung gewann man aber erst durch die Gasanalyse des Blutes.

Kurz zusammengefaßt, sind die jetzt geltenden Anschauungen über die Atmung folgende:

Der mit der Inspirationsluft in die Lungen gelangende Sauerstoff tritt hier in das Blut über (ob dieser Vorgang eine reine Diffusion, oder ob die Lungen auch eine sekretorische Rolle hierbei spielen, ist noch eine Streitfrage); der Sauerstoff gelangt mit dem Blute zu den verschiedenen Organen und Geweben des Körpers und verbrennt dort mit dem Kohlenstoff und Wasserstoff der organischen Zellbestandteile zu CO_2 und H_2O. Die Kohlensäure gelangt mit dem venösen Blute zu den Lungen und wird hier ausgeschieden.

Ich will jetzt noch auf einige feinere Vorgänge der Atmungsmechanik und des respiratorischen Gaswechsels eingehen:

Die Lungen, die mit ihren Alveolen das Organ der O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe bilden, haben bekanntlich keine inspiratorischen und exspiratorischen Eigenbewegungen. Sie folgen passiv den Bewegungen des Thorax, insbesondere den Bewegungen des Zwerchfells. Die Innervation des Diaphragmas besorgt in erster Linie der Phrenicus, das übergeordnete nervöse Zentrum, das „Atemzentrum", liegt in der Medulla oblongata. Auf die Frage über die Art des auslösenden Atemreizes will ich erst später eingehen, da sie ein besonderes Interesse für die vorliegende Arbeit hat. Unter normalen Verhältnissen schwankt die Zahl der Atemzüge (die Atemfrequenz) beim Erwachsenen zwischen 6—20 pro Minute. Die Atemtiefe (das Atemvolumen) beträgt zwischen 300—800 ccm. Die Inspirationsluft, die durch die oberen Luftwege, die Trachea und Bronchien bis zu den Alveolen gelangt, besteht aus:

20,94% O_2; 78,40% N; 0,03% CO_2; 0,63% Edelgase.

In den Alveolen geht die O_2-Aufnahme aus der atmosphärischen Luft und gleichzeitig die CO_2-Abgabe aus dem Blute vor sich. Die nach außen gelangende Luft hat durchschnittlich folgende Zusammensetzung:

16,39% O_2; 4,05% CO_2; 79,56% N; + Edelgase.

Man sieht aus diesen beiden Zahlenreihen, daß einmal die Exspirationsluft O_2-ärmer und CO_2-reicher geworden ist, daß der Stickstoff an der Atmung keinen Anteil genommen hat, aber insoweit vermehrt ist, wie es dem Umstande entspricht, daß nur ein Teil des verbrauchten Sauerstoffs durch Kohlensäure ersetzt wird. Die (durchschnittlich) bei einem ruhenden Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht innerhalb 24 Stunden aufgenommene O_2-Menge beträgt 504 l, die CO_2-Abgabe 428 [Bohr[1])]. Das Verhältnis $= \frac{CO_2}{O}$, das bekanntlich als respira-

torischer Quotient bezeichnet wird und von der Art der im Körper sich abspielenden Verbrennungsprozesse abhängt, ist demnach $\sim 0{,}85$.

Die genaue Kenntnis der Zusammensetzung des Gasgemenges in den Alveolen hat besonderes Interesse, da sie uns die Möglichkeit gibt, Rückschlüsse auf den prozentigen Gasgehalt des arteriellen Blutes zu machen, ohne zu einer Analyse des Blutes greifen zu müssen, eine Methode, die beim Menschen nicht durchführbar ist. Es muß aber die Zusammensetzung des Alveolarluft eine andere sein als die der schließlich ausgeatmeten Luft, da die Bronchien, die Trachea und die oberen Luftwege an dem Gasaustausch mit dem Blute nicht teilnehmen. Der an der Atmung nicht beteiligte Zuleitungsweg wird als „schädlicher Raum" bezeichnet. Da man bis vor kurzem keine Methode kannte, direkt die Alveolenluft zu analysieren, war es von großer Bedeutung, die Größe dieses Raumes zu kennen, weil man hieraus und aus der Exspirationsluft die Zusammensetzung der Alveolenluft errechnete. Gréhant[2]) versuchte, die Größe des „schädlichen Raumes" zu ermitteln, indem er Wasserstoff inspirierte und dann sofort wieder exspirierte. Bei seinen Versuchen kam er zu dem Ergebnis, daß die gesuchte Zahl erheblich unter 138 ccm liegen müsse. A. Loewy[3]) hat dann später die Untersuchungen über diese Frage wieder aufgenommen. Er hat an der Leiche eine Gipsausgießung vorgenommen und hierbei einen Wert von 144 ccm gefunden. Eine Zahl, die leidlich gut mit der von Gréhant übereinstimmt. Diese anatomische Methode war aber auch nach Loewys Ansicht nur sehr wenig zuverlässig, da sie natürlich nur eine ungefähre Schätzung ermöglicht. Er hat dann indirekt die Größe des „schädlichen Raumes" zu berechnen gesucht auf dem Umwege über den CO_2-Gehalt sukzessiver Portionen der Exspirationsluft. Diese Versuche führten aber zu keinem befriedigenden Ergebnis. Er griff nun im Anschluß an Untersuchungen, die er über die alveoläre Sauerstoffspannung[4]) angestellt hatte, zu einer rechnerischen Ermittelung des schädlichen Raumes, wobei er eine „obere mögliche Grenze" von 150 ccm und eine „untere mögliche Grenze" von 100 ccm findet. Nach Loewys Anschauung dürfte die tatsächliche Größe des schädlichen Raumes ungefähr 140 ccm betragen. Wie oben ausgeführt wurde, stützte sich die Berechnung der Zusammensetzung der Alveolenluft auf die Kenntnis der Größe des schädlichen Raumes und der Zusammensetzung der Exspirationsluft. Unter Berücksichtigung des von Loewy gefundenen Wertes ergibt sich aus der „Bohrschen Formel"*), daß in der Alveolenluft:

*) $AE = (A - a)\ x + a\,I$; $x = \frac{AE - a\,I}{A - a}$; A = Volumen eines einzelnen Atemzuges; a = Größe des schädlichen Raumes; I = prozentige Menge eines der Gase in der Inspirationsluft; E = prozentige Menge eines der Gase in der Exspirationsluft; x = prozentige Menge eines der Gase in der Alveolenluft.

14,6% O_2 und 5,6% CO_2 enthalten sind. [Diese Rechnung hat auch Loewy ausgeführt.]

Die Partialspannungen wären 104 mm O_2 resp. 40 mm CO_2, wenn man den Totaldruck der Lungenluft zu 710 mm annimmt (50 mm Wasserdampftension wurden hierbei in Abzug gebracht).

Das also war der Stand der Dinge, bis es Haldane gelang, eine direkte Methode zur experimentellen Bestimmung der Zusammensetzung der Alveolarluft zu finden. Eine Beschreibung und Kritik dieser Methode will ich später in extenso geben, da sie die Grundlage für meine Untersuchungen abgegeben hat. Ich will erst noch auf einige physiologische und klinische Probleme eingehen, die durch die Alveolargasanalyse einer Lösung nähergebracht worden sind.

Unter normalen physiologischen Verhältnissen werden von einem erwachsenen Menschen 10—20 Atemzüge in der Minute gemacht. Wie kommt nun diese stetige Funktion zustande? Durch die Untersuchungen von Le Gallois und Flourens wurde festgestellt, daß ein umgrenztes Gebiet der Medulla oblongata (das sog. „Atemzentrum") in hervorragender Weise an der Regulierung der Atembewegungen beteiligt ist. Man erkannte auch bald, daß die Zellen dieses Zentrums durch das sie umspülende Blut erregt, und daß durch diese Vorgänge die Atmung reguliert würde. Neben dieser „automatischen Regulierung" spielt noch die „reflektorische Regulierung", die auf nervösem Wege durch Vermittlung der beiden Vagi ausgelöst wird, eine weniger bedeutungsvolle Rolle.

Der Ausgangspunkt für die Überlegungen, worin die Ursache der Atembewegungen zu suchen sei, war die bekannte Tatsache, daß der Foetus während des Uterinlebens sich im Zustande der Apnoe befindet und den ersten Atemzug erst während oder gewöhnlich nach erfolgter Geburt ausführt. Man war sich aber durchaus nicht über die auslösenden Momente einig. Whytt[5]) behauptet, daß dem Embryo durch die Nabelschnur das „Papulum vitae" zugeführt werde, welches er nach der Geburt nur aus der Atmosphäre aufnehmen könne. Haller ist der Ansicht, daß die veränderte Temperatur, der durch die Geburt verursachte Schmerz und ein Angstgefühl verantwortlich zu machen sind. Experimentelle Untersuchungen wurden aber erst durch Schwartz[6]) angestellt. Er konnte hierbei feststellen, daß die vorzeitigen Atembewegungen auf einen gestörten Placentarverkehr — mithin auf einen gestörten Gasaustausch — zwischen Mutter und Frucht zurückzuführen seien. Bekannt war auch, daß der Grad der Venösität des Blutes von großer Bedeutung für die Erregung des Atemzentrums sei. Die Meinungen gingen aber darin auseinander, ob der Atemreiz durch den O_2-Mangel oder CO_2-Überschuß des Blutes bedingt werde. Es entwickelte sich eine lebhafte Kontroverse über diese Frage, die bis

in die allerletzte Zeit sich fortsetzte. Pflüger[7]), der an die interessante Arbeit von Schwartz anknüpft, kommt bei seinen Untersuchungen, die er an entnommenem Blute macht, zu der Ansicht, daß „die Erstickungserscheinungen bei dem Atmen indifferenter Gase durch O_2-Mangel bedingt" sind. „. . . Es bleibt deshalb aber möglich und wahrscheinlich, daß gewisse Anhäufungen von CO_2 im Blute . . . ebenfalls selbst bei normalem O_2-Gehalt des Blutes eine Erregung der respiratorischen Bewegungen und eine Intoxikation hervorzurufen vermögen . . ." Und schließlich glaubt er, noch annehmen zu dürfen, „. . . daß auch der normale CO_2-Gehalt des Blutes die normale Medulla oblongata errege." Rosenthal[8]) ist der Ansicht, daß die Tätigkeit des Atemzentrums vom O_2-Gehalt des Blutes abhängt. Ist das Blut mit Sauerstoff gesättigt (z. B. beim Foetus), so ist das Zentrum außer Tätigkeit, nimmt der O_2-Gehalt ab, so wird es erregt. Er glaubt, diese Eigenschaft für alle anderen „automatischen" Nervenzentra — mit Ausnahme der automatischen Apparate des Herzens — annehmen zu dürfen. Traube[9]) andererseits sah in der CO_2 den Erreger des Atemzentrums und nahm dabei eine Intervention der Lungen und der Haut an.

Miescher-Rüsch[10]), der in einer zusammenfassenden Veröffentlichung den ganzen damaligen Stand der Frage noch einmal aufrollt, weist auf die außerordentlich wichtige Rolle hin, welche der Sauerstoff für die Ernährung des Gehirns hat; er spricht aber die bestimmte Vermutung aus, daß die Lungenventilation unter normalen und pathologischen Verhältnissen durch die CO_2-Tension des Blutes im Atemzentrum reguliert werde.

Haldane und Lorrain Smith[11]) konnten durch Versuche, die sie vermittels durch Atmung „verdorbener Luft" (d. h. CO_2-reicher Luft) anstellten, zeigen, daß die hierbei auftretende Hyperpnoe durch den CO_2-Überschuß bedingt sei *). Gleichzeitig ausgeführte Experimente ergaben, daß die durch den O_2-Mangel erzeugte Hyperpnoe ein von der Norm abweichendes Bild darbot. Es traten hierbei nämlich Cyanose und subjektive Empfindungen auf. Dieses Verhalten würde sehr gut mit der Ansicht übereinstimmen, daß der O_2-Mangel im Gehirn eine Ernährungsstörung bedingt. — Unter Zugrundelegung dieser Tatsachen darf man annehmen, daß der „physiologische Atemreiz" in der CO_2-Spannung des durch die Medulla oblongata fließenden arteriellen Blutes zu sehen ist. Da nun die CO_2-Tension des arteriellen Blutes von dem Gasaustausch in den Alveolen abhängt, ist es für die Beurteilung dieser Frage von ausschlaggebender Bedeutung, eine Methode zu kennen, um die Alveolenluft direkt zu bestimmen.

Haldane und Priestley[12]) haben bei den Versuchen, die sie mit Hilfe der von ihnen angegebenen Methode ausgeführt haben, gefunden,

*) Vgl. Cohnstein und Zuntz[27]), Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 342. 1888.

1. daß unter normalem atmosphärischem Druck die CO_2-Spannung der Alveolarluft für jeden einzelnen Menschen beinahe konstant bleibt; bei verschiedenen Individuen ist sie verschieden groß; 2. daß bei wechselndem atmosphärischem Druck die CO_2-Spannung konstant bleibt, während die O_2-Spannung sich in weiten Grenzen bewegt; 3. daß das Atemzentrum sehr empfindlich gegenüber Steigerung der CO_2-Spannung ist; 0,2% einer Atmosphäre genügen, um die Lungenventilation während der Ruhe um das Doppelte zu vermehren; 4. fällt die O_2-Spannung der Inspirationsluft unter 13% einer Atmosphäre, so wird das Atemzentrum durch O_2-Mangel gereizt, und die CO_2-Spannung fängt an zu fallen; 5. bei Muskelarbeit ist die CO_2-Spannung in leichtem Grade gesteigert, zur selben Zeit findet eine verstärkte Lungenventilation statt. 6. Apnoe wird durch ein Sinken der CO_2-Spannung im Atemzentrum bis unter den Schwellenwert der Erregung bedingt, während gleichzeitig die O_2-Spannung nicht hoch genug ist, um eine Reizung auf das Zentrum auszuüben. Luft, die genügend CO_2 enthält, um ein Sinken der CO_2-Spannung unter den Schwellenwert zu verhindern, ruft nicht einmal eine kurz dauernde Apnoe hervor. Sie glauben, aus diesen Ergebnissen schließen zu dürfen, daß unter normalen Verhältnissen die Lungenventilation ausschließlich auf der CO_2-Spannung im Atemzentrum beruht.

Aber auch noch nach anderer Richtung hin werden Untersuchungen über die Regulation der Atmung vorgenommen. Die Versuche, die Geppert und Zuntz[13]) während starker Muskelarbeit anstellten, haben zu Ergebnissen geführt, die von großer Bedeutung für den weiteren Ausbau der Theorie über das Wesen des Atemreizes wurden. Geppert und Zuntz durchschnitten das Rückenmark eines Hundes, tetanisierten dann seine Hinterpfoten und fanden, daß nach Verlauf einer kurzen Zeit Hyperpnoe einsetzte. Diese Hyperpnoe trat aber bei Abklemmung der die Hinterbeine versorgenden Blutgefäße nicht ein. Löste man aber nach Abklingen des Tetanus die Klemmen, so trat wiederum Hyperpnoe auf, ein deutlicher Beweis dafür, daß das Agens, welches das Atemzentrum reizte, auf dem Blutwege dahin geführt wurde. Analysen der ausgeatmeten Luft ergaben, daß der Prozentgehalt der CO_2 fiel, der Prozentgehalt der O_2 stieg; und im arteriellen Blut fiel der CO_2-Gehalt ebenfalls, während der O_2-Gehalt ungefähr gleich blieb oder leicht anstieg. Hieraus wurde nun gefolgert, daß die verstärkte Atmung weder auf den CO_2-Überschuß noch auf den O_2-Mangel zurückzuführen sei; es wurde vielmehr angenommen, daß das Atemzentrum durch die bei der starken Arbeit entstehenden Stoffwechselprodukte, wahrscheinlich Milchsäure, gereizt wurde*). Diese Versuche haben zu einer Reihe weiterer Experimente anderer Forscher

*) S. auch Lehmann[11]), Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 284. 1888.

geführt, die die von Geppert und Zuntz gemachten Beobachtungen bestätigen konnten (Haldane, Douglas usw.); sie glaubten aber im Gegensatz zu den erstgenannten annehmen zu müssen, daß die Milchsäure nicht den wesentlichen Atemreiz bilde, sondern die CO_2 nur unterstütze. [Eine ausführliche Arbeit, die das ganze Problem der „Regulation der Atmung beim Menschen" behandelt, hat Douglas[14]) veröffentlicht].

In neuerer Zeit hat die Kenntnis der CO_2-Spannung des Blutes auch noch in anderer Richtung an Interesse gewonnen. Bekanntlich ist das Blut bestrebt, seine normale Reaktion unter allen Umständen aufrechtzuerhalten. Steigt unter veränderten Verhältnissen der Gehalt des Blutes an Säuren, so stehen ihm verschiedene Regulationsmethoden zu Gebote, um einen Ausgleich zu schaffen. Einmal werden mit dem Urin mehr Säuren ausgeschieden, zweitens wird beim intermediären Stoffwechsel eine größere Menge Ammoniak gebildet, und drittens wird die CO_2-Spannung des arteriellen Blutes dadurch herabgesetzt, daß CO_2 als schwache Säure aus ihren Alkaliverbindungen herausgedrängt und leicht eliminiert wird. Hasselbalch[15]) konnte bei normalen Versuchspersonen durch Anwendung bestimmter Diätformen die Wirkung zweier dieser Regulationsmethoden beobachten. Er fand, daß bei Fleischkost (also einer „sauren" Form der Ernährung) die CO_2-Tension im Blute und in der Lungenluft herabgesetzt, und daß gleichzeitig der Säuregrad des Harns erhöht wurde.

Es dürfte angebracht sein, an dieser Stelle kurz auf einige heutige Anschauungen über die Vorgänge, die das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im Blute bedingen, einzugehen.

Das Blut, dessen Reaktion schwach alkalisch resp. neutral ist, hat in sehr hohem Maße die Fähigkeit, seine normale Reaktion aufrechtzuerhalten. Diese Verhältnisse wurden bei einer der Blutsäuren und ihrer Salze besonders genau untersucht, nämlich bei der schwachen Säure H_2CO_3 und der schwachen Base $NaHCO_3$; dabei wurde festgestellt, daß zwischen der freien H_2CO_3 und der $NaHCO_3$ immer dieselbe Beziehung bestehen muß. Die Kohlensäure kommt nach Henderson[16]) „im Blutplasma sehr reichlich, wenn nicht fast ausschließlich als freie Kohlensäure (zu $^1/_{15}$ der Gesamtmenge), Natriumbicarbonat und besonders als Ion $\overline{HCO_3'}$ vor. Entstehen nun pathologische Säuren, die zum allergrößten Teil in Verbindung mit einer Base als Salze vorkommen (nur ganz geringe Mengen, höchstens 0,5% sind als freie Säuren vorhanden; die Konzentration der H-Ionen ist niemals größer als 1—2 Teile in 10 Billionen, und es ist niemals während des Lebens saures Blut zu finden [Henderson*)], so nehmen diese anormalen

*) Zuntz fand allerdings bei sterbenden gehetzten Kaninchen sogar auf Lackmus sauer reagierendes Blut.

Säuren vor allem der Kohlensäure das Alkali fast quantitativ weg. Die Folge hiervon ist, daß nach einer vorübergehenden Steigerung die CO_2-Spannung im arteriellen Blute sinkt. Hier würde man eine Deutung für die vorhin erwähnten Ergebnisse von Geppert und Zuntz finden. Bei der starken Muskelarbeit entsteht das Vielfache an CO_2; die gleichzeitig entstehende Milchsäure treibt überdies große Mengen CO_2 in die Blutbahn, diese Säuren üben einen starken Reiz auf das Atemzentrum aus, es kommt zu einer Hyperpnoe, die nach einiger Zeit wieder aufhört, da einmal die Produktion von Milchsäure nachläßt und außerdem durch die verstärkte Lungenventilation CO_2 aus dem Blute entfernt wird. Untersucht man nun die Exspirationsluft, so muß man eine niedrigere CO_2-Spannung finden, und in der Tat verhält es sich bei den angegebenen Versuchen so. — Es könnte die Reizung des Atemzentrums allerdings außerdem noch durch die H-Ionen bewirkt werden, und wahrscheinlich verhält es sich so, wie Henderson sagt, nämlich, daß „die ganze Sache ein kompliziertes heterogenes, chemisches Gleichgewicht sein könnte".

Ganz ähnliche Verhältnisse liegen auch bei demjenigen pathologischen Zustande vor, der schon durch seine Bezeichnung unsere Aufmerksamkeit in dieser Richtung auf sich zieht: bei der „Acidosis". Beim Diabetes mellitus werden aus noch nicht ganz aufgeklärten Gründen pathologische Säuren (β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure) gebildet, die an das Blut weitergegeben und mit dem Harn ausgeschieden werden. Das gleichzeitig auftretende Aceton verläßt den Körper außer durch den Harn auch durch die Lungenluft. Es ist schon lange bekannt, daß bei der diabetischen Acidose mehr Säuren mit dem Urin ausgeschieden werden, und daß mehr Ammoniak als unter normalen Verhältnissen gebildet wird. Die entstehenden Säuren treiben einerseits die Kohlensäure als schwächere Säure aus ihren Alkaliverbindungen heraus; sie wirken auch als Atemreize und schaffen durch die verstärkte Atmung ebenfalls CO_2 aus dem Blute: so kann allmählich der CO_2-Gehalt des Blutes sinken, und zwar proportional dem Ansteigen der „Acidosekörper". Es ist nun Beddard, Pembrey und Spriggs[17]) als Ersten gelungen, zu zeigen, daß die CO_2-Spannung beim Coma diabeticum in der Tat sinkt, und zwar bisweilen bis unter die Hälfte des normalen Wertes. — Es ist einleuchtend, daß die Erkenntnis dieser Zusammenhänge von großer Bedeutung für die klinische Bestimmung der Acidose werden kann.

Um beim Diabetes den Grad der Acidose festzustellen, bedient man sich gewöhnlich der quantitativen Bestimmung der Ketonkörper im Urin. Diese Untersuchungsart ist aber deshalb nicht zuverlässig, weil einmal Aceton durch die Atemluft ausgschieden wird, und weil man vor allen Dingen die Beobachtung gemacht hat, daß gerade bei

drohendem Koma, in einem Falle also, wo genaue Aufschlüsse von größter Bedeutung wären, die Acidosekörper retiniert werden. Genaue Ergebnisse würden daher nur durch eine Analyse des Blutes zu erzielen sein, eine Methodik, die aus leicht verständlichen Gründen für eine wiederholte Untersuchung, wie sie unbedingt erforderlich ist, kaum durchführbar sein dürfte. Von diesen Gesichtspunkten aus wäre es ein großer Fortschritt, falls man in der CO_2-Spannung der Alveolarluft einen neuen Faktor kennenlernte, aus dem man Rückschlüsse auf den Grad der Acidose machen könnte. Man könnte, wie oben gezeigt wurde, durch diese Methode zwar den Grad der Acidose nicht direkt bestimmen, aber auf einem leicht ausführbaren und schnellen Wege sehr weitgehende Rückschlüsse nach dieser Richtung hin machen. Straub[18]), Fridericia[19]), Lauritzen[20]) haben in vielen Fällen von Diabetes mellitus mit der H.-P.-Methode Acidosebestimmungen gemacht und glauben, zu sehr ermutigenden Ergebnissen gekommen zu sein. Fridericia[19]) konnte auch nachweisen, daß die Ammoniakausscheidung parallel mit dem Sinken der CO_2-Spannung steigt.

H. Straub und seine Mitarbeiter[21]) sind von der sehr richtigen Überlegung ausgegangen, daß die „Methode der CO_2-Analyse erst dann vollen klinischen Wert gewinnen wird", wenn man weiß, „mit welchen Schwankungen der CO_2-Spannung der Alveolarluft unter physiologischen Bedingungen gerechnet werden kann". Die Frage, ob diese Schwankungen durch Änderungen in der Empfindlichkeit des Atemzentrums, oder durch die Zusammensetzung des Blutes bedingt ist, ist hierbei erst in zweiter Linie von Bedeutung. — Bei ihren sehr interessanten und zum Teil recht originellen Untersuchungen, die sie nach der H.-P.-Methode ausführten, kommen sie einmal zu einer Übereinstimmung mit J. Lindhard[22]), der schon früher durch seine Versuche nachgewiesen hatte, daß die CO_2-Spannung der Alveolarluft mit den Jahreszeiten schwankt, und zwar ist sie im Sommer niedriger als im Winter. (Hier ist vielleicht zu berücksichtigen, daß erhöhte Temperatur die Atmung verstärkt.) Auch sind diese Jahresschwankungen bei verschiedenen Individuen verschieden stark ausgeprägt.

Weitere Versuche wurden angestellt, um das Verhalten der Erregbarkeit des Atemzentrums und die Atmungsregulation im Schlafe zu erforschen. Im Schlafe selbst konnten nach der H.-P.-Methode keine Untersuchungen gemacht werden, wohl aber kurz vor dem Einschlafen und im Halbschlaf bei nächtlichem Erwachen*). Hierbei wurde festgestellt, daß die CO_2-Spannung im arteriellen Blute sehr erheblich, im venösen etwas erhöht ist (die Bestimmung im venösen Blute wurde nach Joh. Plesch[23]) ausgeführt). Straub schließt hieraus

*) An schlafenden Menschen können nach unserer Methode leicht Versuche angestellt werden.

auf eine H-Ionenkonzentration im arteriellen Blute, die sekundär eine „Kohlensäurenarkose des Großhirns" hervorruft. Es würde also während des Schlafes eine Acidosis bestehen. — Neben den Säuren im Blute müßte man aber auch noch den Einfluß der Körpertemperatur und der durch das Atemzentrum strömenden Blutmenge berücksichtigen. Bekanntlich steigert eine Erhöhung der Temperatur die Lungenventilation; hierin wäre also neben den H-Ionen noch ein Reiz für das Atemzentrum zu erblicken. Die Rolle der die Medulla oblongata durchströmenden Blutmenge ist bisher gar nicht berücksichtigt worden. Zuntz konnte schon vor Jahren an Kaninchen und Hunden nachweisen, daß Abklemmung einer Carotis die Lungenventilation um etwa 10% steigert. Man müßte dementsprechend bei Verkalkungsprozessen in den Hirngefäßen eine Erregung durch mangelhafte Blutversorgung erwarten. Das gleiche gilt für erhebliche Störungen der Herztätigkeit. Die ständige Dyspnoe der Herzkranken und deren Steigern in Fällen von Angina pectoris beruht sicher zum Teil auf der mangelhaften Blutversorgung des Atemzentrums, in dem sich die lokal erzeugten Säuren zu höherer Spannung anhäufen. — Man hat weiterhin den Umstand nicht berücksichtigt, daß ein bestimmter, das Atemzentrum treffender Reiz eine entsprechend große Innervation der Atemmuskelm herbeiführen muß. Bestehen nun Hindernisse für die Atmung, so wird der normale Reiz keine genügende Lungenventilation zustande bringen, infolgedessen wird die CO_2-Tension des artiellen Blutes erheblich ansteigen, bis sie ausreicht, um eine genügende Ventilation zu erzwingen.

In einer zweiten Mitteilung wird „Über Änderungen in der Atmungsventilation durch psychische und pharmakologische Einflüsse" berichtet. Man stellte zu diesen Ermittlungen sehr hübsche Versuche an: Man untersuchte die Alveolarluft eines Privatdozenten (Straub?) vor seiner Habilitationsvorlesung, mehrerer Studenten der Medizin vor dem Staatsexamen, einiger Sänger vor einer Engagementsprobe, verschiedener Patienten vor der klinischen Vorstellung usw. In allen diesen Fällen konnte man ein Sinken der CO_2-Spannung um mehrere Millimeter beobachten (bis zu 7,6 mm). Von pharmakologischen Agentien wurden angewandt: Kolapastillen, die die physische und geistige Leistungsfähigkeit steigern sollen; es wurde hierbei Sinken der CO_2-Spannung beobachtet. Morphin erhöht die CO_2-Spannung beträchtlich, die Wirkung dauert längere Zeit an. Bei Veronal wurde zuerst eine Erhöhung der CO_2-Spannung bemerkt, später traten erhebliche Schwankungen auf. Alkohol bewirkte eine Erhöhung der CO_2-Spannung. — Die dritte Mitteilung berichtet über die Tagesschwankungen der CO_2, und zwar wurden Steigerungen nach Nahrungszufuhr festgestellt. Vielleicht analog dem vorher Gesagten bedingt durch

die mechanische Behinderung der Zwerchfellbewegung, welche eine verstärkte Innervation, also erhöhten Reiz im Atemzentrum, nötig macht. — In einer letzten (vierten) Mitteilung werden Versuche bekanntgegeben, die unternommen wurden, um Näheres über das Verhalten des Gaswechsels des tätigen Muskels zu erfahren. Es konnte eine Erhöhung der CO_2-Spannung beobachtet werden, nach langdauernder, einmaliger Arbeit großer Muskelgruppen. Langanhaltende schwere Muskelarbeit (sportliche Leistungen) setzte die CO_2-Spannung während mehrerer Tage bedeutend herab. (Leichte Acidose?)

Alle bisher zitierten Versuche zur Bestimmung der Zusammensetzung der Alveolarluft sind nach der von Haldane und Priestley angegebenen Methode angestellt. — Ich möchte hier die Beschreibung der Versuchsmethodik von Haldane und Priestley nach der Originalveröffentlichung wörtlich wiedergeben (Journ. of Physiol. 32, 226—227. 1905):

„METHOD OF OBTAINING NORMAL ALVEOLAR AIR.

A piece of india-rubber tube was taken of about 1 inch diameter and 4 feet long. Into one end was fitted a mouthpiece, the other being left open or connected with a spirometer. About 2 or 3 inches from the mouthpiece a small hole was made, through which was inserted air-tight the tube of a gas-receiver. The gas-receiver was provided with a 3-way tap at the upper end, the lower end being either open or closed by a tap. Before an experiment the receiver was filled with mercury if the lower end was open, or else completely exhausted.

The subject of the experiment sat in a comfortable position and breathed quite normally for some time. Just as a normal inspiration ended the then expired quickly and very deeply through the mouthpiece and instantly closed it with his tongue. The tap of the receiver was then turned and a sample of the air in the tube taken for analysis. A second experiment was then done in which the subject expired deeply at the end of a normal expiration. The mean result of the analysis of one or more pairs of samples obtained in this way was taken as representing the mean composition of the dry alveolar air."

Mit Hilfe ihrer Methode haben nun Haldane und Priestley gleichzeitig auch eine Nachprüfung über die Größe des schädlichen Raumes vornehmen können. Da sie einmal die Zusammensetzung der Alveolarluft und zweitens die Zusammensetzung der Exspirationsluft und des Atemvolumens bestimmen können, so ist es hieraus möglich, den schädlichen Raum zu berechnen. — Enthält nämlich die Alveolarluft 6% CO_2, die Exspirationsluft 4%, und beträgt das Atemvolumen (bei 37%) 600 ccm, so besteht die Exspirationsluft aus:

$$600 \times \frac{4}{6} = 400 \text{ ccm Alveolarluft, und}$$

200 ccm atmosphärischer Luft,

mithin ist der „schädliche Raum" 200 ccm groß. Bei ihren Versuchen, die an 2 Personen (J. S. H. und J. G. P.) vorgenommen wurden, fanden sie als Durchschnittszahlen 142 resp. 189 ccm. Die einzelnen Bestimmungen schwankten bis zu 30%. (Bei J. S. H. zwischen 124 und 243 ccm; bei J. G. P. zwischen 90 und 186 ccm.)

Krogh und Lindhard[24]) machen verschiedene Einwände gegen die H.-P.-Methode. Sie weisen darauf hin, daß der CO_2-Gehalt der Proben durch die Tiefe der vorhergehenden Inspiration (oder Inspirationen) beeinflußt ist, und zwar ist er bei tiefer Atmung niedriger, bei flacher höher. Auch spielt die Zeit, die erforderlich ist, um die vorgeschriebenen Tiefen und scharfen Exspirationen zu machen, bei Muskelarbeit eine ungünstige Rolle in der Genauigkeit der Probeentnahmen. Sie beschreiben nur eine Methode, um Kurven zu konstruieren, die die Variationen des CO_2- und O_2-Gehaltes der Alveolarluft vom Beginn der Exspiration bis zu deren Maximum (welches nach Beendigung der Exspirtaion stattfindet, nachdem die Luft des schädlichen Raumes wieder eingeatmet worden ist) anzeigen.

In einer früheren Arbeit äußert Lindhard (Skand. Arch. f. Physiol. **26**, 221. 1912) ähnliche Bedenken, glaubt aber, daß die Versuchsperson durch Übung allmählich doch zu einer normalen Atemtechnik gelange. In einer anderen Arbeit[22]) — der allerdings eine andere Fragestellung als der unseren zugrunde liegt — beschreibt er eine Modifikation der H.-P.-Methode, die es ermöglicht, die Probenahme der Alveolarluft über eine längere Zeitdauer auszudehnen und außerdem die bewußte Mitarbeit der Versuchsperson auszuschalten. Seine Methode ist kurz folgende: Die Versuchsperson inspiriert durch eine Maske, die Nase und Mund fest umschließt, ein bekanntes Luftgemisch aus einem Spirometer. Die Ausatmung erfolgt ebenfalls durch ein Ventil. Ein schmales Bleirohr, das unmittelbar unterhalb des Exspirationsventils endigt, führt zu einem mit Quecksilber gefüllten Sammelgefäß. Am Ende jeder zweiten oder dritten Exspiration wird ein Teil der zuletzt ausgeatmeten Luft (Alveolarluft) in das Sammelgefäß geleitet.

Herr Geh.-Rat Zuntz, dem ich die Anregung zu meiner Arbeit verdanke, hat ebenfalls verschiedene Bedenken gegen die H.-P.-Methode*), deren hauptsächlichster ist, daß sie sich auf eine einzige Exspiration zur Gewinnung der Alveolarluft stützt. Es ist nun aber bekannt, daß nicht nur der Ungeübte, sondern auch mancher in Atemversuchen Erfahrene seine Atemtechnik wesentlich ändert, sobald die Aufmerksamkeit auf dieselbe gelenkt ist. Gewöhnlich wird die Atmung verstärkt. In den von Zuntz und Mitarbeitern an der Gasuhr ausgeführten Respirationsversuchen fanden sie, daß wenigstens 5, oft aber auch 10 Minuten lang die Atmung fortgedauert haben muß, ehe

*) Siehe Durig und Zuntz[28]), Biochem. Zeitschr. **39**, Heft 5 und 6, 453. 1912.

normale Werte der Ventilation zustande kommen. Es ist deshalb zu erwarten, daß wenigstens jeder Nichtgeübte bei der Haldaneschen Methode falsche Werte der Alveolarspannung erzielen wird. Wie schon Krogh und Lindhard zeigten, wird verstärkte Lungenventilation die Spannung des Sauerstoffs erhöhen, die der Kohlensäure herabsetzen. Umgekehrt wird die durch vertiefte Atmung bedingte Ansaugung einer größeren Menge venösen Blutes das Ergebnis in entgegengesetztem Sinne beeinflussen. Es erscheint deshalb zweckmäßig, die Probenahme der Alveolarluft mit einer Messung der Lungenventilation an der Gasuhr zu kombinieren, und erst wenn letztere Messung konstante Werte ergibt, ohne Wissen des Versuchsobjekts die Probe der Alveolarluft zu entnehmen. Hierbei sollte auch nicht nur eine einzige Exspiration in Betracht gezogen werden, vielmehr der Durchschnitt mehrerer Minuten. Das kann nun in der Weise geschehen, daß man die von Zuntz gewöhnlich benutzte Einrichtung zur Messung des Gaswechsels in Verbindung mit der von Lindhard angegebenen Anordnung zur Probenahme verwendet*). Man kann so die Entnahme der Alveolarluft während der ganzen Dauer eines gewöhnlichen Respirationsversuches (d. h. also 10—30 Minuten lang) vornehmen und damit sicher sein, einen genauen Durchschnitt der Alveolarluft zur Analyse zu bringen. Man hat noch den Vorteil, mit dieser Bestimmung diejenige des Atemvolumens, der respiratorischen Frequenz und des gesamten Gaswechsels zu verbinden. Man wird dann nicht mehr in Versuchung kommen, wie dies Straub in seinen Untersuchungen der Alveolarluft getan hat, aus den gefundenen Gasspannungen bedenklich unsichere Schlüsse auf den Stoffwechsel zu ziehen, da man diesen ja direkt mißt.

Beschreibung der Versuchsanordnung.

Die Versuchsperson, die möglichst bequem auf einem Sofa liegt, atmet bei abgeklemmter Nase durch ein Mundstück ein und aus. Die Anordnung der Ventile und der Zu- und Ableitungswege ist dieselbe wie beim bekannten Zuntz-Geppertschen Respirationsversuch. Unmittelbar unterhalb des Exspirationsventils, das möglichst nahe dem Mundstück sich befindet, ist noch ein schmales Ableitungsrohr eingeschmolzen, das durch einen abklemmbaren Gummischlauch mit einem kalibrierten Glasrohr in Verbindung steht. Dieses Sammelgefäß, das zum Auffangen des Alveolengases bestimmt ist, und das vor Beginn des Versuches mit mit NaCl gesättigtem, angesäuerten Rosolwasser gefüllt wird, ist seinerseits wiederum mit einem Niveaugefäß verbunden.

*) Das Exspirationsventil wird recht nahe an das Mundstück herangebracht und soll möglichst wenig Raum einnehmen.

Gang des Versuches.

Der Gang des Versuches ist der folgende: Man läßt die Versuchsperson einige Zeit ganz ruhig atmen und beginnt dann ohne ihr Wissen mit der Probenahme. Der Experimentator entnimmt am Ende jeder Exspiration (d. h. in dem Moment, in welchem das Exspirationsventil wieder zusammenfällt) durch Lösung einer Klemme einen aliquoten Teil der ausgeatmeten Luft. Nachdem die Sammelröhren für das Alveolengas und für das Respirationsgas sich gefüllt haben (bei einiger Übung kann man erreichen, daß das zur selben Zeit stattfindet), wird dann der Versuch — wiederum ohne Wissen der Versuchsperson — unterbrochen.

Die großen Vorteile dieser Methode bestehen darin, daß die Verhältnisse der Atmungsmechanik sich sehr den physiologischen nähern, und daß man keinerlei Ansprüche an den Willen und Intellekt der Versuchsperson stellt. Je weniger im Gegenteil die Versuchsperson ihre Aufmerksamkeit auf ihre Atmung lenkt, um so normalere und ruhigere Atemzüge erhält man. Außerdem bekommt man nicht nur das Alveolengas eines Atemzuges zur Analyse, sondern das Mittel aus einer Versuchsdauer von 15—20 Minuten. Man hat dadurch mit größerer Wahrscheinlichkeit normal zusammengesetztes Gas. Hinzu kommt noch, daß man gleichzeitig einen Respirationsversuch macht, bei welchem man den Gesamtgaswechsel während des Versuches, den respiratorischen Quotienten und die Atemfrequenz (mittels Kymographion registriert) bestimmen kann.

Versuchsergebnisse.

Bevor zur Untersuchung der Verhältnisse der CO_2-Spannung beim Diabetes mellitus geschritten wurde, wurde eine Reihe von Versuchen an normalen Personen gemacht, um Vergleichswerte zu erhalten. Ich will an dieser Stelle einige Erläuterungen zu den Tabellen vorausschicken. —

Die Analysen des Respirationsgases wurden nach der Zuntz-Geppertschen Methode gemacht. — Die des Alveolengases mit dem Haldane-Apparat, da hierzu immer nur 150 ccm Gas zur Verfügung standen; es war hierdurch trotz der geringen Gasmenge immer möglich, mindestens drei, bisweilen vier Analysen derselben Probe zu machen. — Bei der Berechnung der CO_2-Spannung in den Alveolen wurde die Temperatur in den Lungen nach Loewy[25]) zu 33° angenommen und die hierfür entsprechende Wasserdampftension von 37,4 mm in Abzug gebracht. (Haldane nimmt bei seinen Versuchen die Lungentemperatur zu 37° an.) — Die Größe des alveolären Gasaustausches berechnet man nach der Formel:

$$\frac{\text{(Red.) Atemvolumen pro Min.} \times CO_2\text{-Gehalt der Exspirationsluft}}{CO_2\text{-Gehalt der Alveolenluft}}$$

Generaltabelle. I. Normalversuche.

W. K. Körpergewicht 65 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min.	CO_2-Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
1	7. VII. 19	10	12,5	7,202	6,541	4,341	—	—	—	4,543	32,66	180	—	—	—	Bei dem vorangehenden Versuch sehr tiefe Inspiration.
2	8. VII. 19	14	12	7,12	6,531	4,312	3,02	17,30	79,68	4,574	32,96	185	0,841	234,5	197,3	
3	9. VII. 19	12	4	10,85	10,00	8,82	2,79	18,18	79,03	3,160	22,97	295	1,03	171,0	279,2	
4	9. VII. 19	16	12,5	6,726	6,173	3,910	3,10	17,08	79,82	4,894	35,58	181	0,771	245,7	189,6	
5	14. VII. 19	13	15	7,38	6,865	4,901	3,14	17,32	79,54	4,823	34,84	151	0,839	255,38	214,28	
6	14. VII. 19	10	5	10,31	9,580	8,132	3,36	17,73	78,91	3,904	28,20	290	1,06	242,88	257,34	
7	15. VII. 19	14	12,5	7,704	7,187	5,011	3,36	17,36	79,28	4,753	34,24	175	0,922	257,75	237,56	
8	15. VII. 19	16	13	7,165	6,666	4,653	3,40	17,18	79,42	4,826	34,77	155	0,8907	253,3	225,6	
9	16. VII. 19	14	13	7,55	7,032	4,622	3,10	17,63	79,27	4,717	34,14	185	0,934	232,8	217,5	
10	16. VII. 19	9	4	12,317	11,473	9,431	2,92	18,36	78,82	3,552	25,76	385	1,192	282,2	336,5	

Frl. M. St. Körpergewicht 56 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer	Atemzüge	Atemvolumen	Red. Atemvolumen	Größe des alveolären Gasaustausches	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung	Schädlicher Raum	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min.	CO_2-Produktion pro Min.	Anmerkungen
		Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min.	pro Min. (red.)	% CO_2	% O_2	% N_2		mm	ccm		ccm	ccm	
11	8. VII. 19	18	13	5,82	5,316	3,686	3,50	17,30	79,20	5,048	36,38	125	0,962	193,0	190,0	
12	11. VII. 19	15	12	6,93	6,362	4,508	3,80	16,99	79,21	5,363	38,94	154,5	0,962	250,7	241,3	
13	16. VII. 19	17	12	5,745	5,427	3,777	3,28	17,39	79,33	4,713	34,13	137,5	0,915	193,8	177,4	
14	17. VII. 19	19	10,5	5,33	4,892	3,680	3,40	17,07	79,53	4,519	32,62	135,4	0,860	192,2	165,4	
15	18. VII. 19	19	10	5,38	4,932	3,815	3,41	17,17	79,42	4,408	31,80	111,7	0,891	187,9	167,4	
16	18. VII. 19	19	9	5,05	4,584	3,483	3,52	16,89	79,59	4,626	33,35	123	0,848	188,88	160,3	
17	2. VIII. 19	22	11	4,69	—	—	—	—	—	5,005	36,12	—	—	—	—	

L. F. L. Körpergewicht 61,5 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2 Verbrauch pro Min. ccm	CO_2 Produktion pro Min. ccm	Anmerkungen
18	11. VII. 19	17	10	5,62	5,023	3,661	3,60	16,77	79,63	4,938	35,85	136,2	0,841	213,5	179,6	
19	12. VII. 19	14	11	7,537	6,881	5,267	3,38	17,31	79,31	4,403	31,54	147	0,925	250,5	231,9	
20	17. VII. 19	18	12	6,274	5,803	4,122	3,58	16,79	79,63	5,040	36,41	140	0,840	245,42	206,24	
21	17. VII. 19	18	12	5,756	5,301	3,950	3,61	16,61	79,78	4,845	35,00	112,5	0,806	235,2	189,6	
22	18. VII. 19	15	—	7,4	—	—	—	—	—	4,510	32,53	—	—	—	—	
23	19. VII. 19	18	12	5,731	5,222	3,810	3,50	—	—	4,796	34,55	118	—	—	—	

II. Versuche an Diabetikern.

C. W. 25 Jahre alt. (Diabetes mell. mit Acidosis) Körpergewicht 51,5 kg.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2 Verbrauch pro Min. ccm	CO_2 Produktion pro Min. ccm	Anmerkungen
24	22. VII. 19	18	5	5,198	4,776	3,783	4,67	15,10	80,23	5,903	42,65	198	0,766	287,2	220,1	Patient hält Diät nicht inne, ich verzichte daher darauf, dies. anzugeben.
25	22. VII. 19	18	5,5	4,994	4,578	3,538	4,43	15,42	80,15	5,732	41,42	189	0,768	260,4	200,1	
26	23. VII. 19	18	—	5,940	—	—	—	—	—	6,053	43,53	—	—	—	—	
27	23. VII. 19	18	6	5,750	5,269	3,957	4,53	15,37	80,10	6,031	43,36	218,5	0,777	303,4	235,6	
28	24. VII. 19	15	8	6,404	5,847	—	4,63	15,71	79,66	5,973	43,01	—	0,867	310,23	268,9	
29	30. VII. 19	19	8	6,037	5,566	4,257	4,02	15,77	80,2	5,256	37,21	163,6	0,740	297,8	220,6	liegend; kohlehydratereichere Kost
30	31. VII. 19	17	12	6,287	5,842	4,536	4,30	15,62	80,08	5,536	40,25	108,8	0,774	320,1	248,0	
31	31. VII. 19	19	6	5,402	5,000	4,010	4,54	15,25	80,21	5,661	41,13	165	0,763	293,5	224,0	
32	1. VIII. 19	15	8	7,540	6,965	5,291	3,49	16,61	79,90	4,594	33,38	209,2	0,774	310,6	240,5	

Frl. E. N. 23 Jahre alt. (Diabetes mel. mit Acidosis). Körpergewicht 45,5 kg. Am 28. VIII. 19 im Koma gestorben!

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm	Anmerkungen
33	26. VII. 19	14	12,5	5,178	4,783	3,677	3,36	16,59	80,05	4,371	31,58	80,8	0,736	215,74	158,76	liegend; Patientin hält die Diät nicht inne
34	26. VII. 19	17	12	5,443	4,992	3,659	3,35	16,84	79,81	4,57	33,03	111	0,787	210,65	165,7	
35	28. VII. 19	18	14,5	6,030	5,573	4,314	3,47	16,63	79,90	4,5	32,53	86,8	0,773	247,6	191,4	
36	28. VII. 19	22	—	5,391	4,970		3,34	16,57	80,09	4,483	32,41	—	0,726	225,65	163,9	

III. Versuche nach Haldane.

	End of inspiration	End of exspiration	Im Mittel	Alveoläre CO_2-Spannung	Anmerkungen
W. K.	5,609	5,234	5,421	39,19	Ich behalte die H.sche Nomenklatur bei
	5,246	5,136	5,191	37,53	
	6,175	6,476	6,307	45,56	Vorangehende Atemzüge sehr flach
	6,913	6,283	6,593	47,63	
Frl. M. St.	4,780	4,889	4,834	35,02	
	5,285	5,284	5,284	38,14	
	5,020	4,894	5,012	36,16	
L. F. L.	3,636	3,512	3,574	25,79	
	4,754	4,597	4,675	33,74	
	4,973	4,623	4,788	34,44	

Wie aus den Tabellen hervorgeht, fanden wir bei den normalen Versuchspersonen bedeutend niedrigere Werte als Haldane für den CO_2-Gehalt der Alveolenluft und mithin auch niedrigere Werte als Straub für die CO_2-Spannung. Als Kontrolle für die Richtigkeit des gefundenen Wertes des CO_2-Gehaltes in den Alveolen möge die Größe des CO_2-Gehaltes der Respirationsluft dienen. Die Differenz beider Größen bewegt sich um 1,5% CO_2, ein Wert, der sich mit dem theoretisch berechneten gut deckt, falls man nicht einen „schädlichen Raum" von ungefähr der Hälfte des gesamten Gaswechsels annehmen will. Die CO_2-Spannung hängt vor allem auch, wie aus den Untersuchungen an W. K. deutlich hervorgeht, von der Atemgröße ab.

In Versuch lfd. Nr. 3, 6, 10 hat er bei absichtlich modifizierter Atmung bei 4 Atemzügen und einem Atemvolumen von 10,85 l pro Minute: 22,97 mm Spannung; bei 5 Atemzügen und 10,31 l pro Minute: 28,20 mm; bei 4 Atemzügen und 12,3 l pro Minute: 25,76 mm. Diesen Faktor hat Straub scheinbar gar nicht berücksichtigt.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas			Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
							% CO_2	% O_2	% N_2						
3	9. VII. 19	12	4	10,85	10,00	8,82	2,79	18,18	79,03	3,160	22,97	295	1,03	271,0	279,2
6	14. VII. 19	10	5	10,31	9,580	8,132	3,36	17,73	78,91	3,904	28,20	290	1,06	242,88	257,34
10	16. VII. 19	9	4	12,317	11,473	9,431	2,92	18,36	78,72	3,552	25,76	385	1,192	282,2	336,5

Die Ergebnisse bei Frl. M. St. und L. F. L. stimmen mit denjenigen bei W. K. gut überein. Auch bei ihnen fanden wir aber bedeutend niedrigere Werte für die CO_2-Spannung als Straub. Die Schwankungen der Spannung sind auch hier nicht sehr beträchtlich, allerdings bewegen sie sich ohne ersichtliche Gründe bei M. St. zwischen 36,38 und 31,80 mm. (Bei einem Versuch, bei dem wir einen Wert von 38,94 mm fanden, ist eine Verdauungswirkung anzunehmen.) Wir haben die Versuche nach Möglichkeit immer zur selben Tageszeit im nüchternen Zustande und in vollständiger Ruhe angestellt; psychische Erregungen usw. (s. Straub) waren auch nicht vorhanden.

Gegen die Versuchsanordnung bei Haldane ist — unter vollständiger Würdigung der Tatsache, daß er als erster eine Methode angegeben hat, um die Alveolenluft zu erhalten — vor allem einzuwenden, daß die zur Analyse gelangende Probe sehr von der Atmungsmechanik der Versuchsperson abhängt. Ist die Versuchsperson in der Atemtechnik nicht sehr geübt, und ist sie, wie es in den meisten Fällen sein dürfte, mit der Methode nicht vertraut und irgendwie erregt, so wird sie ihre Aufmerksamkeit stark auf ihre Atmung richten und

dann anders als normaliter atmen. Die Atemzüge werden teils tiefer, teils flacher ausfallen, und dieser Umstand wird in hohem Maße, wie auch Krogh und Lindhard zeigten[24]), auf die Lungenventilation einwirken. Wie sehr dies in Betracht kommt, zeigen die oben zitierten Versuche an W. K. Um das aber noch deutlicher ad oculos zu führen, haben wir auch noch einige Haldane-Versuche an ihm ausgeführt, bei denen die vorangehenden Atemzüge sehr flach waren; er erzielte hierbei eine Spannung von 45,56 und 47,63 mm. Das sind zwar extreme Fälle, die aber, bei Berücksichtigung der entgegengesetzten Werte von 22,97 und 25,76 mm, klar zeigen, daß man die Größe der Lungenventilation unbedingt in Betracht ziehen muß.

Die konstantesten Werte für die CO_2-Spannung fanden wir bei W. K. Es ist hierbei aber zu betonen, daß er infolge jahrelanger Übung eine sehr vollkommene Atemtechnik besitzt. Aus der Tabelle

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas % Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
1	7. VII. 19	10	12,5	7,202	6,541	4,341	—	—	—	4,543	32,66	180	—	—	—
2	8. VII. 19	14	12	7,12	6,531	4,312	3,02	17,30	79,68	4,574	32,96	185	0,841	234,5	197,3
4	9. VII. 19	16	12,5	6,726	6,173	3,910	3,10	17,08	79,82	4,894	35,58	181	0,771	245,7	189,6
5	14. VII. 19	13	15	7,38	6,865	4,901	3,14	17,32	79,54	4,823	34,84	151	0,839	255,38	214,28
7	15. VII. 19	14	12,5	7,704	7,187	5,011	3,36	17,36	79,28	4,753	34,24	175	0,922	257,75	237,56
8	15. VII. 19	16	13	7,165	6,666	4,653	3,40	17,18	79,42	4,826	34,77	155	0,8907	253,3	225,6
9	16. VII. 19	14	13	7,55	7,032	4,622	3,10	17,63	79,27	4,717	34,14	185	0,934	232,8	217,5

sieht man, daß sein Minutenvolumen (7,1—7,7 l) und seine Atemfrequenz (12,5—15) sich innerhalb sehr enger Grenzen bewegen.

M. St. war in der Atemtechnik weniger als W. K., L. F. L. ganz ungeübt. Bei L. F. L.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min.	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas %-Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
18	11. VII. 19	17	10	5,62	5,023	3,661	3,60	16,77	79,63	4,938	35,85	136,2	0,841	213,5	179,6
19	12. VII. 19	14	11	7,537	6,881	5,267	3,38	17,31	79,31	4,403	31,54	147	0,925	250,5	231,9

schwankt an zwei aufeinander folgenden Tagen die CO_2-Spannung zwischen 35,85 und 31,54 mm. In Versuch 18 ist das Minutenvolumen 5,6 in Nr. 19 7,53 l. Es scheint in diesem Falle ein deutlicher Zusammenhang zwischen Größe des Atemvolumens und CO_2-Spannung zu bestehen. Die Frequenz war beinahe dieselbe (10 und 11 Atemzüge pro Minute).

Zusammengefaßt, fanden wir bei unseren normalen Versuchspersonen, unter sich gleich bleibenden äußeren Bedingungen, CO_2-Spannungen, die nicht allzu große Schwankungen aufweisen. Auffällig ist allerdings, daß wir Werte erhalten haben, die nach den Straubschen Anschauungen als durchaus pathologische anzusehen wären. Da keiner von uns vor dem Versuche starke körperliche Arbeit geleistet hat, sich vor oder während des Versuches nicht in starker seelischer Erregung befand und auch sonst nicht unter einem der Einflüsse stand, die nach Straub[21]) eine Herabsetzung der CO_2-Spannung bewirken, so wäre noch in Erwägung zu ziehen, ob eine Acidosis bestanden hätte. Wie ich mich durch Urinuntersuchungen vergewissert habe, war dies auch nicht der Fall. Es wäre daher von Bedeutung, wenn an weiteren normalen Versuchspersonen die Verhältnisse der CO_2-Spannung nach der von Zuntz angegebenen Methode untersucht würden.

Man wird gegen unsere Versuchsanordnung vielleicht einwenden, daß man hierbei nicht reines Alveolargas erhalte, da die Alveolen nicht ad maximum entleert werden. Dieser Einwand würde vielleicht bei einem Atemvolumen von 300 ccm Geltung haben; bei einer Lungenventilation von 500 ccm und mehr, wie sie gewöhnlich und auch in unseren sämtlichen Versuchen erzielt wurde, kommt er aber nicht in Betracht. Sollte es hingegen wirklich nötig sein, scharf zu exspirieren, wie Haldane und Priestley vorschreiben, so glaube ich, daß man, wie oben angeführt, Verhältnisse schafft, die ganz und gar nicht den physiologischen entsprechen.

Zum Vergleiche haben wir noch eine Reihe von Untersuchungen nach der H.-P.-Methode an uns angestellt (s. Tabelle). Wir haben hierbei sehr schwankende Werte gefunden, die aber, wie ich zugebe, darauf zurückzuführen sind, daß wir mit der Atemtechnik der H.-P.-Methode nicht vertraut waren. Gerade diese Erfahrungen bestärken mich in der Ansicht, daß die H.-P.-Methode sich für klinische Untersuchungen nicht eignet. Es ist nicht gut möglich, den Patienten trainieren zu müssen, bevor man annehmen kann, normale Atemzüge bei ihm zu erzielen.

Untersuchungen bei Diabetes.

Meine Untersuchungen an Diabetikern mit Acidosis sind vorläufig wenig zahlreich. Es war in der heutigen Zeit sehr schwer, Krankenmaterial zu bekommen, und von den beiden Diabetikern*), die mir zur Verfügung standen, war die eine Versuchsperson nicht geneigt, mehr als 4 Untersuchungen an sich machen zu lassen. Bei ihr fand

*) Sie stellten sich mir in freundlicher Weise durch die liebenswürdige Vermittlung von Herrn Dr. Munk (II. Med. Klinik, Charité) und Herrn Dr. Zenker (I. Med. Klinik, Charité) zur Verfügung.

ich zwar Werte für die CO_2-Spannung, die nach Straub auf Acidosis schließen lassen dürften, die sich aber mit den bei uns gefundenen Werten gut decken (s. Tabelle Frl. E. N.).

In dem zweiten Falle fanden sich nun merkwürdigerweise ganz entgegengesetzte Werte (s. Tabelle C. N.). Hier finden sich Spannungen, die sich im allgemeinen zwischen 43,36 und 40,25 mm bewegen. In zwei Fällen,

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min.	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas %-Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
29	30. VII. 19	19	8	6,037	5,566	4,257	4,02	15,77	80,21	5,256	37,21	163,6	0,740	297,8	220,6
32	1. VIII. 19	15	8	7,540	6,965	5,291	3,49	16,61	79,90	4,594	33,38	209,2	0,774	310,6	240,5

Liegend; Kohlehydratreichere Kost.

die sich in einer Periode befinden, in der eine zur vorhergehenden Periode kohlehydratreichere Ernährung gegeben wurde, und in welchen in Übereinstimmung mit Straub auch niedrigere Werte für die CO_2-Spannung gefunden wurden, kommen wir auf 37,21 und 33,38 mm. In Versuch 32 war aber auch bedeutend höheres Minutenvolumen als in den vorhergehenden. Wodurch das Sinken auf 37 mm bewirkt wurde, ist nicht ersichtlich.

„Schädlicher Raum."

Bei den Untersuchungen über die Größe des „schädlichen Raumes" wurden Werte gefunden, die mit denjenigen von Haldane und Priestley übereinstimmen. Es fanden sich bei den einzelnen Versuchspersonen sehr große Schwankungen, die von der Größe des Atemvolumens abhingen, und die darauf schließen lassen, daß der „schädliche Raum" bis zu einem gewissen Grade sich an der Atmung aktiv durch Erweiterung beteiligt. Es wäre ferner zu berücksichtigen, ob die Infundibula sich bei sehr tiefer Atmung auch erweitern, und ob es hierbei dann nur zu einem unvollkommenen Gasaustausch in den Alveolen kommt. Da nur bei derjenigen Atemluft, die direkt mit der Alveolenwand in Berührung kommt, ein O_2- und CO_2-Austausch stattfindet, so ist es möglich, daß bei starker Dehnung der Alveolen ein Teil des Inspirationsgases unverändert wieder ausgeschieden wird. Nrn.

Versuch	Datum	Versuchsdauer Min.	Atemzüge pro Min.	Atemvolumen pro Min.	Red. Atemvolumen pro Min.	Größe des alveolären Gasaustausches pro Min. (red.)	Respirationsgas % CO_2	% O_2	% N_2	Alveolargas %-Gehalt CO_2	Alveoläre Kohlensäurespannung mm	Schädlicher Raum ccm	Respiratorischer Quotient	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Produktion pro Min. ccm
3	9. VII. 19	12	4	10,85	10,00	8,82	2,79	18,18	79,03	3,160	22,97	295	1,03	271,0	279,2
6	14. VII. 19	10	5	10,31	9,580	8,132	3,36	17,73	78,91	3,904	28,20	290	1,06	242,88	257,34
0	16. VII. 19	9	4	12,317	11,473	9,431	2,92	18,36	78,72	3,552	25,76	385	1,192	282,2	336,5

lassen hierauf mit einiger Sicherheit schließen; in diesen Versuchen finden wir niedrige Werte für den CO_2-Gehalt der Respirations- und Alveolenluft. Es ist daher möglich, daß die bei forcierter Atmung gefundenen sehr hohen Werte für die Größe des „schädlichen Raumes" nicht den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode beschrieben, nach der man gleichzeitig Untersuchungen über die Zusammensetzung der Alveolarluft, den respiratorischen Gaswechsel und die Größe der Lungenventilation anstellen kann.

2. Diese Methode hat den Vorteil, die bewußte Teilnahme der Versuchsperson an dem Versuche auszuschalten, und verhindert dadurch eine Beeinträchtigung der Lungenventilation durch modifizierte Atmung seitens der Versuchsperson.

3. Bei 3 normalen Versuchspersonen wurden CO_2-Spannungen gefunden, die nach den Anschauungen von Straub, Fridericia usw. als pathologisch niedrig anzusehen wären.

4. In einem Falle von Diabetes mellitus mit Acidosis wurden Werte für die CO_2-Spannung gefunden, die mit den von mir als normal gefundenen übereinstimmen. In einem zweiten Falle war die Spannung im Gegensatz hierzu heraufgesetzt. Sie bewegte sich innerhalb von Grenzen, die nach den bisher geltenden Ansichten als normal zu bezeichnen wären.

5. Es muß darauf hingewiesen werden, daß bei Rückschlüssen aus einem Sinken der CO_2-Spannung stets die Lungenventilation berücksichtigt werden muß.

6. Die Untersuchungen über die Größe des „schädlichen Raumes" ergaben Zahlen, die mit den von Haldane und Priestley gefundenen übereinstimmen. Es ist wahrscheinlich, daß sich der „schädliche Raum" bis zu einem gewissen Grade an der Atmung aktiv beteiligt. — Es sei noch erwähnt, daß sich bei einer, allerdings kleinen und schwächlichen Versuchsperson, ein „schädlicher Raum" von rund nur 90 ccm fand.

Literaturverzeichnis.

1. Bohr, Nagel, Handb. d. Physiol. — 2. Gréhant, Journal de l'anat. et de physiol. 1864, I, p. 523. — 3. A. Loewy, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 416. 1894. — 4. A. Loewy, Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 409. 1894. — 5. Whytt, Essay on the vital and other involontary motions 1751, p. 211. — 6. Schwartz, Die vorzeitigen Atembewegungen. Leipzig 1858. — 7. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. **1**, 61. 1868. — 8. Rosenthal, Hermann, Handb. d. Physiol. **4**, 2, 261. — 9. Traube, Ges. Beiträge z. Pathol. u. Physiol. **1**, 282, 452. — 10. Miescher-Rüsch, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1885, S. 355. — 11. Haldane & Lorrain Smith, Journ. of Path. and Bacter. **1**, 168. 1892. — 12. Haldane & Priestley,

Journ. of Physiol. **32**, 225. 1905. — 13. Geppert und Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 189. 1888. — 14. Douglas, Ergebn. d. Physiol. **14**, 338. 1914. — 15. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **46**, 403. 1912. — 16. Henderson, Ergebn. d. Physiol. **8**, 254. 1909. — 17. Beddard, Pembrey & Spriggs, Brit. med. Journ. **2**, 578. 1908. Journ. of Phys. **37**, 39. 1908. — 18. Straub, Arch. f. klin. Med. **109**, 223. 1913. — 19. Fridericia, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 1. 1914. — 20. Lauritzen, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 13. 1914. — 21. Straub und Mitarbeiter, Arch. f. klin. Med. **117**, 397. 1915. — 22. Lindhard, Journal of Phys. **42**, 337. 1911; Skand. Arch. f. Phys. **26**, 221. 1912. — 23. J. Plesch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **6**, 380. 1909. — 24. Krogh und Lindhard, Journ. of Phys. **47**, 431. 1914. — 25. A. Loewy und Gerhartz, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 231. 1912. — 26. Lehmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 284. 1888. — 27. Cohnstein und Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 342. 1888. — 28. Durig und Zuntz. Biochem. Zeizschr. **39**, Heft 5 und 6, 453. 1912.

Zuntz, Hermann, Handb. d. Physiol. **4**, 2. 1882. — Zuntz, Loewy, Müller, Caspary, Höhenklima und Bergwanderung. — Landois, Lehrb. d. Physiol. **1**. 1916. 14. Aufl.

Sprengel, Versuch einer pragmat. Geschichte der Arzneikunde. — Haeser, Lehrb. d. Geschichte der Medizin.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Zuntz, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und mir bei der Ausführung seinen wohlwollenden Rat angedeihen ließ, sowie Frl. M. Steuber und Herrn Dr. W. Klein, welche mir bei den Versuchen große Hilfe leisteten, meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 13. Juli 1895 wurde ich, Laurence Farmer Loeb, in Montgomery, Ala., U. S. A., als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Benjamin Loeb und seiner Ehefrau Emma, geb. Farmer, geboren. — Ich besuchte von 1901 bis 1906 die Public School in New York. Von 1907 bis 1915 war ich auf der Hohenzollern-Schule, Gymn.-Abt., in Berlin-Schöneberg, wo ich die Reifeprüfung ablegte. Von Ostern 1915 bis Ostern 1920 studierte ich Medizin an der Universität Berlin. Am 2. Juni 1920 habe ich die ärztliche Staatsprüfung beendet und am 3. Juni 1920 das Kolloquium bestanden.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Professoren und Dozenten: Bier, Bonhoeffer, Bumm, Czerny, Emil Fischer, Flügge, Gabriel, Greeff, Heffter, O. Hertwig, Hildebrand, His, Killian, Kopsch, Fr. Kraus, L. Lewin, Lubarsch, Passow, Rubens, Rubner, Salkowski, Strauch, H. Virchow, v. Waldeyer-Hartz.

Die Ferien benutzte ich verschiedentlich, um an mehreren Kliniken und wissenschaftlichen Instituten zu famulieren und praktisch zu arbeiten.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, allen meinen Lehrern meinen Dank auszusprechen.